

## 外科領域における Ceftriaxone (Ro 13-9904) の基礎的・臨床的検討

坂田 育弘・丸山 次郎・桂 康博・安富 正幸  
近畿大学医学部第一外科

## 要 旨

新しいセファロスポリン系抗生剤である ceftriaxone (CTRX, Ro13-9904) について、外科領域における基礎的、臨床的検討を行い次の結果を得た。

1) 経皮経肝胆道ドレナージ挿入患者3名に対して本剤1g点滴静注後のドレージより排泄された胆汁中における本剤の濃度を測定した結果、そのピークは120分にあり平均83.2 $\mu$ g/mlであった。

2) 総胆管内Tチューブドレナージ挿入患者2名に対して1)と同様の方法にてTチューブより排泄された胆汁中における本剤の濃度を測定した結果、そのピークは60分にあり、平均630.8 $\mu$ g/mlであった。

3) 上記1), 2)の胆汁中のCa濃度を測定した。その結果、投与前と投与後におけるCa濃度には特に変化はみられなかった。

4) 本剤1g点滴静注2時間後の胆嚢内胆汁中における本剤の濃度を測定した結果、9例平均で798.3 $\mu$ g/mlであった。

5) 外科的感染症14例にCTRXを使用し、著効7例、有効3例、無効4例で有効率71.4%であった。全例に副作用は認めていない。

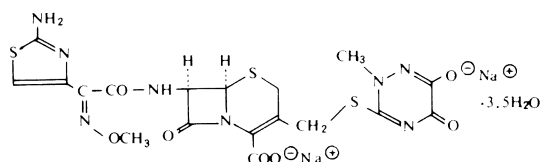
## はじめに

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) はロシュ社において開発された新しい注射用セファロスポリン系抗生物質である。本剤は他の第3世代のセファロスポリン剤と同様に広い抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力はグラム陰性菌に対しては、特に優れた抗菌力を有する。その中でも、*Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* に対しては他剤と同等以上の抗菌力を示す。また、血中濃度の持続がきわめて長く、点滴静注時の血中半減期は7時間とされている。同時に胆汁中への移行が良く、胆汁中濃度も長時間にわたって保つことがその特徴である<sup>1)</sup>。本剤については、毒性試験、一般薬理試験、第I相試験等がすべて行われており、その安全性が確認されている。

本剤の性状の特徴としては微黄白色の粉末で、水に溶けやすくメタノールにやや溶けにくい。無水エタノール、アセトン、エーテル、クロロホルム、酢酸エチル、およびヘキサンにはほとんど溶けない。分子量は661.59でその化学構造式を Fig. 1 に示す。

今回、我々は本剤の外科領域における基礎的、臨床的検討を行った結果を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CTRX



## I. 方 法

## 1. 吸収・排泄

1) 閉塞性黄疸患者に対して、経皮経肝胆道ドレナージ術(以下PTCD)を施行した3例について本剤1gを100mlの蒸留水に溶解し15分間点滴静注後15分, 30分, 60分, 120分, 240分後にドレージより排泄された胆汁中における本剤の濃度について日本ロシュK. K.に依頼して高速液体クロマトグラフィー(以下HPLC)にて測定した。その測定条件を下記に示す。また、同時に排泄胆汁中のCa濃度についても原子吸光法により測定した。

### Assay method for CTRX in plasma, urine and bile

#### Plasma

0.3 ml of plasma in a centrifuge tube  
 |  
 |—Add 0.7 ml of H<sub>2</sub>O  
 |  
 | Mix  
 |  
 |—Add 50  $\mu$ l of CH<sub>3</sub>CN containing  
 | p-nitrobenzoic acid, 50  $\mu$ g  
 |  
 |—Add 2.0 ml of CH<sub>3</sub>CN  
 |  
 | Mix with an electric shaken for 10 min  
 |  
 | Centrifuge, 2,500 rpm, 10 min  
 |  
 | Inject 10  $\mu$ l of the supernatant for HPLC

#### Urine and bile

Dilute urine or bile with water  
 (~ 20 fold 1,000 mg dose)

0.3 ml of the diluted urine and bile  
 in a centrifuge tube  
 |  
 |—Add 0.7 ml of H<sub>2</sub>O  
 |  
 | Mix  
 |  
 |—Add 50  $\mu$ l of CH<sub>3</sub>CN containing  
 | p-nitrobenzoic acid 50  $\mu$ g  
 |  
 |—Add 2.0 ml of CH<sub>3</sub>CN  
 |  
 | Mix  
 |  
 | Mix (spin down any precipitate,  
 | if necessary)

#### HPLC condition

Column;	Lichrosorb RP-18, 5 $\mu$ m, 4 mm $\times$ 15 cm								
Mobile phase;	<table border="0"> <tr> <td>Acetonitrile</td> <td>270 ml</td> </tr> <tr> <td>1 M phosphate buffer (pH 7.8)</td> <td>19 ml</td> </tr> <tr> <td>Tetrapentylammonium bromide</td> <td>3.8 g</td> </tr> <tr> <td>H<sub>2</sub>O</td> <td>711 ml</td> </tr> </table>	Acetonitrile	270 ml	1 M phosphate buffer (pH 7.8)	19 ml	Tetrapentylammonium bromide	3.8 g	H <sub>2</sub> O	711 ml
Acetonitrile	270 ml								
1 M phosphate buffer (pH 7.8)	19 ml								
Tetrapentylammonium bromide	3.8 g								
H <sub>2</sub> O	711 ml								
Flow rate;	1.0 ml/min								
Detector;	UV 274 nm Abs. 0.02								
Retention time;	<table border="0"> <tr> <td>Rocephin</td> <td>5.6 min</td> </tr> <tr> <td>p-nitrobenzoic acid</td> <td>11.2 min</td> </tr> </table>	Rocephin	5.6 min	p-nitrobenzoic acid	11.2 min				
Rocephin	5.6 min								
p-nitrobenzoic acid	11.2 min								

2) 総胆管結石の患者に対して、胆嚢摘出術、総胆管切開載石Tチューブドレナージ術を施行した3例について本剤1 gを100mlの蒸留水に溶解し15分間点滴静注後15分、30分、60分、120分、240分後にTチューブより排

泄された胆汁中における本剤の濃度について1)と同様の方法にて測定した。また、同時に排泄胆汁中のCa濃度についても同様の方法にて測定した。

3) 胆石症患者9例に対して本剤1 gを100mlの蒸留水に溶解し15分間点滴静注後2時間目に開腹手術により胆嚢摘出術施行時に胆嚢穿刺を行い、胆嚢内胆汁を採取し、その胆汁中の本剤の濃度について1)と同様の方法にて測定した。

## 2. 臨床

外科的感染症14例についてCTRXを投与し、その臨床効果・副作用について検討した。本剤は胆道への移行が良好なことから、症例の内訳は胆管炎8例、胆嚢炎2例、汎発性腹膜炎2例、敗血症2例である。年齢は31歳から71歳までで平均55歳である。性別は男11例、女3例である。

## II. 成績

### 1. 吸収・排泄

1) 閉塞性黄疸患者3名に対しPTCD施行し、CTRX 1 gを100mlの蒸留水に溶解15分間点滴静注後のドレーンより排泄された胆汁中CTRX濃度を測定した。その結果、胆汁中濃度のピークは120分にあり、平均で83.2  $\mu$ g/mlを示した。また240分においても平均82.0  $\mu$ g/mlと高値を示した (Table 1)。

また、同時に胆汁中のCa濃度について検討した結果、投与前と投与後における胆汁中のCa濃度に差は認められなかった (Fig. 2)。

2) 総胆管結石症患者2名に対し胆嚢摘出術、総胆管切開載石Tチューブドレナージ術施行し、CTRX 1 gを100mlの蒸留水に溶解15分間点滴静注後のTチューブドレーンより排泄された胆汁中CTRX濃度を測定した。その結果、胆汁中濃度のピークは60分にあり、平均で630.8  $\mu$ g/mlであった。また、120分でも475.1  $\mu$ g/ml、さらに240分でも379.4  $\mu$ g/mlと高値を示した (Table 2)。

また、同時に胆汁中のCa濃度について検討した結果、投与前と投与後における胆汁中のCa濃度に著明な差は認められなかった (Fig. 2)。

3) 胆石症患者9例に対してCTRX 1 gを100mlの蒸留水に溶解15分間点滴静注2時間後に開腹手術により胆嚢内胆汁を採取し、その胆汁中CTRX濃度を測定した。その結果9例平均で798.3  $\mu$ g/mlであった (Table 3)。

## 2. 臨床

外科的感染症14例にCTRXを投与し、その臨床効果、副作用について検討した。症例の内訳は急性胆管炎8例、急性胆嚢炎2例、汎発性腹膜炎2例、敗血症2例である。

Table 1 Bile concentration of CTRX (1 g d.i.) (PTCD)

Case	Bile concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	1	2	3	Ave.
Pre.	0	0	0	0
15 m.	$\leq 4$	32.5	21.3	26.9
30 m.	22.0	49.5	21.0	30.8
60 m.	48.4	111.6	28.8	62.8
120 m.	49.8	156.1	43.8	83.2
240 m.	—	127.7	36.2	82.0

Table 2 Bile concentration of CTRX (1 g d.i.) (T-tube)

Case	Bile concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	1	2	Ave.
Pre.	0	0	0
15 m.	242.0	19.8	130.9
30 m.	405.5	671.0	538.3
60 m.	754.7	506.9	630.8
120 m.	487.9	462.2	475.1
240 m.	236.9	521.9	379.4

Fig. 2 Ca concentration in bile (CTRX 1g d.i.)

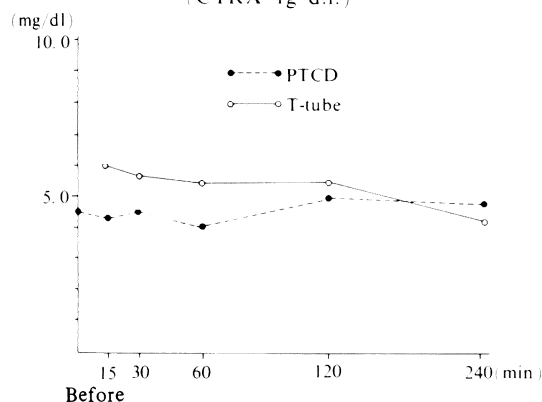


Table 3 Bile concentration of CTRX (2 hrs. after 1 g d.i.) (gall bladder)

Case	Bile concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	244.5
2	1,724.1
3	199.0
4	970.3
5	141.4
6	24.9
7	3,257.3
8	12.4
9	110.9
Ave.	798.3

年齢は31歳より71歳まですべて成人で平均年齢は55歳であった。また性別では男11例、女3例である。使用量は胆道系感染10例については、1日使用量1g×3回6例、1g×2回4例である。また、その他の4例はすべて1g×2回の使用量であった。これら14例の使用法はすべて100mlの生理食塩水に溶解し、40分の点滴静注にて行った。使用日数は最低3日より最長24日で平均9.7日である。使用総量は最低6gより最高72gで平均24.1gである。起炎菌については、8例に菌が検出されており、単独感染6例、混合感染2例で、菌種では *E. coli* 5例、*E. aerogenes* 1例、*P. aeruginosa* 1例、*S. faecalis* 1例、*P. putida* 1例、*P. cepacia* 1例である。臨床効果判定は教室の判定基準をもとにして行った。すなわち著効とは、投与3日目までに臨床症状のすべてが消失または軽快したもので、同時に細菌学的検索においても明らかに菌が減少したもので、有効とは投与7日目までに臨床症状のすべてが消失または軽快したもので、細菌学的検索においても明らかに菌の減少したもので、やや有効とは、投与7

日目までに一部の臨床症状の改善がみられたもの。それ以外のものを無効とした。その結果、臨床効果は著効7例、有効3例、無効4例で有効率71.4%である。特に敗血症の2例については無効例で、その動脈血培養における起炎菌は *P. putida*、*P. cepacia* であった (Table 4)。

さらに臨床効果については胆管炎および胆嚢炎の胆道系感染10例について、投与回数、投与量別にその効果を検討した。その結果、1日1g×3回投与群6例と、1日1g×2回投与群4例との間に著明な差は認められなかった (Table 5)。

副作用については、臨床的症状および検査値より検討したが、明らかにCTRX投与によるものと思われる副作用は全例に認めなかった。

### III. 考 察

新しいセファロsporin系薬剤 CTRX について基礎的、臨床的検討を加えた。

Table 4 Clinical response of CTRX

No.	Name	Age	Sex	Disease	Organism	Pre. antibiotic therapy	CTRX (dose/day)	Duration (days)	Total (g)	Adj. therapy	Efficacy	Side effect
1	T.O.	56	M	Purulent cholangitis (Ca. of the hepatic hilus)	<i>E. coli</i>	CET (2 g × 3 d.i.)	1 g × 3 d.i.	5	15	PTCD	Excellent	None
2	S.M.	69	F	Acute cholangitis (Ca. of the gall bladder)	Unknown	None	1 g × 3 d.i.	15	45	None	Good	None
3	H.F.	31	M	Acute cholecystitis (Ulcerative colitis)	Unknown	CFX (2 g × 3 d.i.)	1 g × 3 d.i.	6	18	None	Excellent	None
4	M.I.	65	M	Acute colangitis (Duodenal ulcer)	<i>E. aerogenes</i> <i>P. aeruginosa</i>	CET (2 g × 3 d.i.)	1 g × 3 d.i.	7	21	Drain Antib.	Good	None
5	M.K.	66	M	Acute cholangitis (Ca. of the hepatic hilus)	<i>E. coli</i>	CFX (2 g × 3 d.i.)	1 g × 3 d.i.	24	72	PTCD Antib.	Excellent	None
6	M.O.	62	M	Acute cholangitis (Gastric cancer)	Unknown	CTX (1 g × 3 d.i.)	1 g × 3 d.i.	9	27	Drain	Failure	None
7	H.T.	48	M	Acute cholangitis (Cholelithiasis)	Unknown	CET (2 g × 3 d.i.)	1 g × 2 d.i.	3	6	PTCD	Excellent	None
8	T.T.	54	M	Acute cholecystitis (Cholelithiasis)	Unknown	None	1 g × 2 d.i.	11	22	None	Good	None
9	M.F.	52	M	Acute cholangitis (Cholelithiasis)	Unknown	CTZ (2 g × 2 d.i.)	1 g × 2 d.i.	8	16	None	Excellent	None
10	E.U.	48	F	Acute cholangitis	<i>E. coli</i>	CET (2 g × 3 d.i.)	1 g × 2 d.i.	5	10	PTCD	Excellent	None
11	T.M.	71	F	Diffuse peritonitis (Sigmoid colon ca.)	<i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i>	TIPC (5 g × 3 d.i.)	1 g × 2 d.i.	12	24	Drain	Failure	None
12	S.S.	55	M	Diffuse peritonitis (Sigmoid colon ca.)	<i>E. coli</i>	TOB (60 mg × 2 i.m.)	1 g × 2 d.i.	7	14	Drain	Excellent	None
13	M.O.	68	M	Sepsis (Gastric cancer)	<i>P. putrida</i>	LMOX (2 g × 3 d.i.)	1 g × 2 d.i.	8	16	None	Failure	None
14	N.I.	39	M	Sepsis (Crohn's disease)	<i>P. cepacia</i>	TIPC (5 g × 3 d.i.) TOB (60 mg × 3 i.m.)	1 g × 2 d.i.	16	32	None	Failure	None

Table 5 Clinical efficacy of CTRX  
(Drip infusion)

Disease	Efficacy	Daily dose	
		1 g × 3	1 g × 2
Cholangitis and Cholecystitis	Excellent	3	3
	Good	2	1
	Failure	1	0

吸収・排泄において本剤の点滴静注時の胆汁中移行を検討したが、PTCD留置群3例に対し1g点滴静注時の最高胆汁中濃度は投与後120分にあり3例平均で83.2  $\mu\text{g/ml}$ であった。Tチューブ留置群2例に対し1g点滴静注時の最高胆汁中濃度は投与後60分にあり2例平均で630.8  $\mu\text{g/ml}$ であった。イヌの動物試験で本剤を投与することによって胆嚢内にCa塩を形成すると言われていたが、我々の検討では本剤投与によって胆汁中Ca濃度が投与前に比べて特に上昇することはない。本剤1g投与では、特に問題とはならない。本剤点滴静注2時間後

の胆嚢内胆汁中における本剤の濃度は9例平均で798.3  $\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床的検討において外科的感染症14例にCTRXを使用した。投与回数、投与量としては、本剤が血中濃度の持続時間が長く、半減期が長いことより外科的感染症に対しても、1回1g1日2回投与で十分と考えられる。胆道感染に対しては有効率90%と非常に高い。起炎菌別では *E. coli*, *P. aeruginosa* に対しては有効であるが、グラム陽性菌やグラム陰性菌でも *P. putida*, *P. cepacia* に対しては効果を認めない。副作用は我々の症例ではCTRXによるものと思われる副作用は認めていない。

以上より、CTRXは外科領域において従来までのセファロsporin系抗生剤に比較して、有用性、安全性の両面に優れていると思われる。

#### 文 献

- 1) 第29回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム、Ro13-9904, 1982
- 2) 品川長夫、花井拓美、石川 周、由良二郎：胆道感染症。臨床医 7：137~139, 1981

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFTRIAZONE (Ro 13-9904) IN SURGICAL FIELD

IKUHIRO SAKATA, JIRO MARUYAMA, YASUHIRO KATSURA and MASAYUKI YASUTOMI  
The First Department of Surgery, Kinki University School of Medicine

Ceftriazone (CTRZ, Ro 13-9904), a new cephalosporin antibiotic shows a wider spectrum antibacterial activity against gram-negative bacilli than other cephalosporins.

CTRZ is maintained in the serum for a long time and its excretion into the bile is good.

Fundamental and clinical studies of CTRZ were performed and following results were obtained.

1) Excretion of CTRZ into the bile was examined in 3 patients who were subjected to percutaneous trans-hepatic choledoch drainage and in 2 who were subjected to T-tube choledoch drainage and in 9 who underwent cholecystectomy. CTRZ penetrated well into the bile.

2) CTRZ was administered into 14 patients with surgical infections. Clinical results were excellent in 7, good in 3 and poor in 4. No side effects were observed in any patients.